

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Г.А. Хуткина, **В.И. Ищенко**

ИЗУЧЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ НАСТОЕК КРАСАВКИ И БОЯРЫШНИКА, ПОЛУЧЕННЫХ СПОСОБОМ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ЭКСТРАГИРОВАНИЯ СЫРЬЯ СПИРТОМ И ВОДОЙ

Витебский государственный
медицинский университет

В статье представлены результаты исследований сроков годности настоек красавки и настойки боярышника, полученных способом, сочетающим экстрагирование сырья и рекуперацию поглощенного этилового спирта. Срок годности настойки красавки составил 3 года, настойки боярышника – 2 года.

Настойки относятся к минимально очищенным лекарственным средствам (ЛС), полученным из лекарственного растительного сырья (ЛРС). Достаточно часто при их изготовлении образуются устойчивые взвеси мелких частиц. Для осветления настойки отстаивают в специальных цистернах-отстойниках при температуре не выше $+10^{\circ}\text{C}$ до получения прозрачной жидкости не менее 2-х суток [1]. Очистка настоек при отстаивании происходит в два этапа: на первом этапе – укрупнение частиц, на втором – осаждение. Скорость осаждения в соответствии с уравнением Стокса прямо пропорциональна квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и среды и обратно пропорциональна вязкости среды. Оказывают влияние также соотношение высоты столба жидкости и площади отстойника, температурный режим отстаивания и другие факторы [2, 16]. Для ускорения процесса агрегации частиц целесообразно применять адсорбирующие вещества и флокулянты, способствующие слипанию агрегативно неустойчивых частиц [24].

После отстаивания настойку сифонируют и фильтруют, используя для этой

цели фильтрпрессы, центрифуги или более простые фильтрующие приспособления. В целях улучшения фильтрации применяют добавки (кизельгур, уголь и другие вещества), адсорбирующие тонкодисперсные частицы, слизи, пигменты, красящие вещества. Процесс фильтрования настоек, как и других галеновых лекарственных средств, на рамных фильтр-прессах с использованием предфильтров изучался Ф.Г. Шепелем, О.М. Баевым, Ф.З. Макаевым [19]. Установлено, что при использовании патронных предфильтров с 4-мя слоями синтетических материалов, предварительно обработанных кислотой хлороводородной, значительно улучшается однородность и стабильность галеновых ЛС.

Причины образования осадка в настойках являются предметом современных исследований. И.А. Баландиной, И.А. Самылиной [3] установлено, что обеспечение качества настоек возможно только при строгом соблюдении всех требований валидированных технологических процессов: использования в производстве стандартного ЛРС с оптимальной степенью дисперсности, обеспечения необходимого способа экстрагирования и режима очистки. Имеет значение также способ измельчения сырья, освобождение его от мелкой фракции, соблюдение условий хранения.

Изменение состава и технологии производства настоек может привести к изменению процессов, происходящих при хранении и «старении» ЛС.

Целью настоящей работы явилось изучение сроков годности настоек красавки и боярышника, полученных новым способом последовательного экстрагирования сырья спиртом и водой. Использовали классический метод, заключающийся в изучении поведения ЛС в естественных условиях хранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования являлись настойка красавки (ГФ Х, ст. 686) [1] и настойка боярышника (ФС РБ 0649-02) [22],

полученные в соотношении 1:10 способом последовательного экстрагирования сырья этиловым спиртом и водой.

Получали по 5 серий настойки красавки и настойки боярышника по новой технологии, разливали в стерильные флаконы из темного стекла и герметично укупоривали. Хранили настойки в защищенном от света месте при комнатной температуре 16-22°C. Срок наблюдения составил для настойки красавки 3 года, для настойки боярышника 2 года. Анализ настоек осуществляли через каждые 6 месяцев хранения в соответствии с общими методами испытания настоек [1, 18] по следующим показателям: органолептические признаки, подлинность, содержание действующих веществ, содержание спирта, содержание экстрактивных веществ (сухой остаток), микробиологическая чистота.

Определение внешнего вида, цвета, запаха проводили органолептически. Прозрачность, цвет определяли визуально при комнатной температуре в хорошо освещенном месте.

Подтверждение подлинности настойки красавки проводили, используя реакцию предварительно очищенного ЛС со спиртовым раствором калия гидроксида в среде ацетона (троповая кислота, реакция Витали-Морена) [7, 14]. Подлинность настойки боярышника устанавливали путем обнаружения антоцианов и лейкоантоцианов, полифенольных соединений и идентификации гиперозида [6, 21].

В соответствии с ГФ X количественное определение суммы алкалоидов в настойке красавки проводят методом нейтрализации после предварительного выделения оснований алкалоидов многократной экстракцией хлороформом. Однако, «основным продуктом гидролитического разложения тропановых алкалоидов является аминспирт тропин. Тропин, также как и алкалоиды, обладает основными свойствами, что делает невозможным применение фармакопейного титриметрического метода для анализа тропановых алкалоидов настойки красавки в процессе разложения» [цит. по 9]. При анализе ЛС, содержащих алкалоиды группы тропана, широко используется метод экстракцион-

но-фотометрического определения [5, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 23]. Для оценки качества настойки красавки и исследования ее стабильности в процессе хранения использовали метод экстракционно - фотометрического определения тропановых алкалоидов, разработанный во ВНИИ фармации (Москва) [12, 13]. Метод основан на взаимодействии суммы тропановых алкалоидов с бромтимоловым синим. Образуется окрашенный ассоциат, экстрагируемый хлороформом, с максимумом светопоглощения в области 435 нм.

При количественном определении суммы флавоноидов в настойке боярышника использовали спектрофотометрический метод, основанный на получении окрашенного комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом [4, 10, 20].

Концентрацию спирта в настойках определяли методом дистилляции с последующим определением плотности отгона пикнометром в соответствии с методикой, изложенной в ГФ XI [1].

Содержание экстрактивных веществ в настойке боярышника определяли в соответствии с ГФ XI [1].

Исследования микробиологической чистоты настоек были выполнены на базе Витебского городского центра гигиены и эпидемиологии в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, С. 193 и изменением № 2 Министерства здравоохранения Республики Беларусь, кат. 3 Б [1, 8, 25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе хранения и наблюдения настойка красавки оставалась прозрачной жидкостью зеленоватого цвета со своеобразным запахом и горьковатым вкусом. По качественному определению троповой кислоты, содержанию суммы тропановых алкалоидов и этилового спирта серии настойки красавки оставались стабильными в течение всего срока наблюдения и удовлетворяли требованиям ГФ X.

В процессе хранения настоек боярышника, представлявших собой жидкость красновато-бурого цвета со своеобразным запахом и сладковатым вкусом, наблюдали образование незначительного осадка на

дне флаконов. Настойки фильтровали и подвергали анализу. По внешнему виду, качественному определению антоцианов и лейкоантоцианов, полифенольных соединений и гиперозида настойки боярышника всех серий удовлетворяли требованиям нормативной документации в течение всего срока наблюдения. По содержанию суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, сухого остатка и этилового спирта серии настойки боярышника оставались стабильными в течение всего срока наблюдения.

По истечении срока наблюдения настойки были подвергнуты исследованиям на микробиологическую чистоту на базе ГУ «Витебский областной центр гигиены и эпидемиологии». Настойки соответствовали требованиям [1, 8] по микробиологическим показателям.

ВЫВОДЫ

1. Срок годности настойки красавки, полученной способом последовательного экстрагирования сырья спиртом и водой, составил 3 года (срок наблюдения).

2. Срок годности настойки боярышника, полученной предложенным способом, составил 2 года (срок наблюдения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея СССР XI издания: В 2 т. / МЗ СССР. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. – 398 с.
2. Белова О.И., Дюкова В.В., Варенцова К.И. Разработка типовых технологических регламентов производства жидких галеновых препаратов// Фармация. – 1980. – Т. 29, № 1. – С. 55-56.
3. Баландина И.А., Самылина И.А., Девяткина И.А. К вопросу о причинах образования осадка в настойках// Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр., Москва, 8-12 апр. 2002 г. – М.: Общерос. общ. фонд «Здоровье человека», 2002. – С. 575-576.
4. Беликов В.В., Точкова Т.В. Реакции комплексообразования в анализе флавоноидов// Фенольные соединения и их физиологические свойства. – Алма-Ата, 1973. – С. 168-172.
5. Беликов В.Г., Карпенко В.А., Степанюк С.Н. Унифицированный метод экстракционно-фотометрического определения тропановых алкалоидов в сухом экстракте и настойке красавки// Фармация. – 1984. – Т. 33, № 3. – С. 76-78.
6. ВФС РБ 0448 – 2000. Настойка боярышника.
7. Государственная Фармакопея СССР: X изд. / МЗ СССР. – М.: Медгиз, 1968. – 1079 с.
8. Изменение № 2 к статье Государственной Фармакопеи СССР XI издания «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, вып. 2, с. 187). – МЗ Респ. Беларусь. Срок введ. с 16.04.02. – 14 с.
9. Карпенко В.А., Азарян Р.А., Степанюк С.Н. Изучение стабильности настойки красавки методом «ускоренного старения»// Фармация. – 1987. – Т. 36, № 5. – С. 22-25.
10. Киселева Т.Л., Самылина И.А. Количественное определение суммы флавоноидов в плодах боярышника// Фармация. – 1987. – Т. 36, № 5. – С. 30-32.
11. Количественное определение атропина и скополамина в настойке красавки / М.С. Гришина, В.В. Дюкова, Л.И. Коваленко, Д.М. Попов// Фармация. – 1986. – Т. 35, № 2. – С. 24-27.
12. Костенникова З.П. Экстракционно-фотометрическое определение алкалоидов красавки в сложных лекарственных смесях// Фармация. – 1985. – Т. 34, № 6. – С. 40-43.
13. Костенникова З.П., Чичкова И.В. Оптимизация условий экстракционно-фотометрического определения алкалоидов группы тропана// Фармация. – 1989. – Т. 38, № 5. – С. 35-39.
14. Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм. – М.: Медгиз, 1961. – 614 с.
15. Петришек И.А., Зорин Е.Б., Ловкова М.Я. Методы количественного определения тропановых алкалоидов в сырье и препаратах *Atropa Belladonna L.* (обзор)// Хим. – фармац. журн. – 1986. – Т. 20, № 5. – С. 579-583.

16. Поленова Л.В. О сроках отстаивания жидких галеновых препаратов// Фармация. – 1980. – Т. 29, № 1. – С. 58.
17. Соколов А.В., Попов Д.М. Экстракционно-фотометрическое определение алкалоидов в сырье красавки// Фармация. – 1989. – Т. 38, № 6. – С. 62-65.
18. СТБ 1155–99. Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования и утверждения; Введ. 01.10.99. – Минск: Белстандарт, 1999. – 31 с.
19. Улучшение качества галеновых препаратов и некоторых сложно-купажных пищевых спиртовых растворов / Ф.Г. Шепель, О.М. Баев, Ф.З. Макаев и др.// Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр., Москва, 8-12 апр. 2002 г. – М.: Общерос. общ. фонд «Здоровье человека», 2002. – С. 724.
20. ФС 42 У – 16 – 380 – 98. Настойка боярышника.
21. ФС 42 У – 253 – 706 – 00. Настойка боярышника.
22. ФС РБ 0649 – 02. Настойка боярышника.
23. Экстракционно-фотометрический метод определения атропина и скополамина в сырье красавки / И.А. Петришек, А.В. Гаевский, М.Я. Ловкова и др.// Хим. - фармац. журн. – 1986. – Т. 20, № 6. – С. 710-712.
24. Яцюк Я.К. Пути совершенствования технологического процесса получения настоек// III Всесоюзн. съезд фармацевтов: Тез. докл., Кишинев, 14-17 окт. 1980 г. – Кишинев: Тимпул, 1980. – С. 121.
25. The international pharmacopoeia: Tests and general requirements for dosage forms. Quality specifications for pharmaceutical substances and tablets. Vol. 5. – 3-rd ed. – Geneva: WHO, 2003. – 371 p.

SUMMARY

Khutkina H.A., Ischenko V.I.

EVALUATION OF EXPIRE DATE OF BELLADONNA TINCTURE AND HAWTHORN TINCTURE OBTAINED WITH NEW TECHNIQUE

The findings of the study of expire date of Belladonna tincture and Hawthorn tincture obtained with new technique are presented in the article. This technique combine extraction and recuperation of ethanol absorbed by raw material. The expire date of Belladonna tincture 3 years, the expire date of Hawthorn tincture 2 years.
